

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Volumen
Volume **22**

Número
Number **2**

Abril- Junio
April-June **2002**

Artículo:

Actualidades en el tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ [Índice de este número](#)
- ☞ [Más revistas](#)
- ☞ [Búsqueda](#)

Others sections in this web site:

- ☞ [*Contents of this number*](#)
- ☞ [*More journals*](#)
- ☞ [*Search*](#)



Medigraphic.com

Actualidades en el tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas

E. CARLOS HERMIDA ESCOBEDO,* SUSANA SUÁREZ SANTAMARÍA**

RESUMEN

Los factores de riesgo para adquirir infecciones graves por cocos grampositivos son entre otros la edad, enfermedades subyacentes y el estado inmunológico. Las infecciones por *S. aureus* y *S. pneumoniae* han sufrido cambios epidemiológicos notables particularmente en el patrón de susceptibilidad lo que ha llevado a la presencia de infecciones bacterianas emergentes y reemergentes. En México por ejemplo, la etiología de las neumonías nosocomiales ha variado de bacterias gramnegativas a grampositivas. La creciente presencia resistencias en bacterias grampositivas ha llevado a elevar la morbi-mortalidad en infecciones causadas por estos microorganismos. Lo anterior ha llevado al desarrollo de nuevos antimicrobianos como las oxazolidinonas entre las que se encuentra el linezolid.

Palabras clave: oxazolidinonas, linezolid, infecciones emergentes.

ABSTRACT

Risk factors for severe infections due to Gram-positive cocci are among other age, concurrent diseases and immunologic state. Infections due to *S. aureus* and *S. pneumoniae* have suffered changes in the epidemiologic pattern, particularly in the susceptibility profile, this produced the presence of emergent and re-emergent infections. As an example, in México the etiology of nosocomial pneumonia has changed from Gram-negative to Gram-positive bacteria. The increased frequency of resistance in Gram-positive bacteria has produced high morbidity and mortality in infections produced by these microorganisms. This has induced the development of new antibiotics, such as the oxazolidinones and among them linezolid.

Key words: oxazolidinones, linezolid, emergent infections.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de infecciones por cocos grampositivos se ha incrementado en los últimos 25 años. Los factores de riesgo que influyen en adquirir una infección grave por bacterias grampositivas, entre otros, son:

1. La edad
2. Enfermedades subyacentes, y
3. El estado inmunológico

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* han mostrado cambios epidemiológicos importantes en las tres últimas décadas. La primera variación epidemiológica constatada ha sido la modificación de la susceptibilidad de *S. aureus* a los antibióticos beta-lactámicos.

Kirby,¹ en la década de 1940, informó sobre la actividad de la penicilinasa en la resistencia antimicrobiana de *S. aureus*. Estas cepas fueron aisladas inicialmente en pacientes hospitalizados,² mientras las cepas de la comunidad continuaban siendo susceptibles a la penicilina, por lo que se recomendaba su uso en las infecciones adquiridas en la comunidad.

En 1969 Jessen y cols, describieron cambios en la epidemiología de *Staphylococcus aureus* al encontrar resistencia a la penicilina en el 90% de las cepas aisladas.

* Coordinador de Educación e Investigación en Salud. Hospital de Infectología. Dr. Daniel Méndez Hernández" Centro Médico Nacional "La Raza" Instituto Mexicano del Seguro Social.

** Gerente Médico. Farmacia México.

Siglas utilizadas:

SAMR= Infecciones por *S. aureus* resistentes a meticilina.

NAC= Neumonía adquirida en la comunidad.

ICPTB's= Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos.

EVR= Enterococos resistentes a la vancomicina.

CMI90= Concentración mínima inhibitoria.

ITT= Intención de dar tratamiento.

Correspondencia: E. Carlos Hermida Escobedo. Av. Jacarandas s/n Col. La Raza, México, D.F. C.P. 02990 Tel. 5724-5995.
E-mail: chermida@mexico.com

das de sangre de pacientes hospitalizados, contrastándolo con el 70% de las cepas aisladas de *S. aureus* obtenidas de infecciones adquiridas en la comunidad productoras de penicilinasa.³ El incremento de la prevalencia en la comunidad de *S. aureus* resistente a la penicilina fue reportado tanto en áreas rurales como suburbanas, y en grandes ciudades de la Unión Americana,^{4,5} situación que ha sido observada de manera similar en nuestro medio.

En las últimas dos décadas, la incidencia de SAMR ha aumentado firmemente en los hospitales de los Estados Unidos y en el extranjero;⁶ este fenómeno se observa en la incidencia de SAMR en infecciones adquiridas en la comunidad,¹⁸ tal como sucedió con la susceptibilidad a la penicilina durante los años 50's.

Las infecciones respiratorias por *Streptococcus pneumoniae* fueron tratadas satisfactoriamente con penicilina hasta hace 30 años. En los últimos años se ha reportado resistencia a muchos antimicrobianos, incluyendo la penicilina, las cefalosporinas, los macrólidos y las quinolonas.^{7,8}

Necesidades clínicas de nuevos tratamientos para infecciones graves por bacterias grampositivas

La resistencia bacteriana es una de las causas más significativas de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes.⁹ El incremento de la resistencia de las bacterias grampositivas ha motivado a la racionalización de la prescripción de los nuevos antibióticos. *S. pneumoniae* es el agente causal más frecuentemente hallado en neumonía adquirida en la comunidad (NAC). La incidencia de resistencia a la penicilina en los Estados Unidos es de 43.6%¹⁰ y se reporta un incremento en la resistencia a las cefalosporinas, macrólidos, tetraciclina y trimetoprim con sulfametoazol.^{11,12}

Méjico

En los últimos 15 años las bacterias gramnegativas fueron la causa más frecuente de neumonías intrahospitalarias; esta incidencia ha disminuido por el incremento de bacterias grampositivas como agentes causales. También en otras infecciones intrahospitalarias

se ha incrementado la incidencia de bacterias grampositivas, fundamentalmente en bacteremias asociadas al uso de catéter.^{13,14} Díaz y colaboradores reportaron a *S. epidermidis* (30%) y SAMR (15%) como las cepas más frecuentemente aisladas en bacteremias de pacientes con infecciones hospitalarias.

El incremento de la incidencia de SAMR en hospitales ha propiciado un aumento en el uso de la vancomicina para el tratamiento de infecciones por estafilococos, lo cual muy probablemente ha propiciado inicialmente la aparición de cepas inicialmente tolerantes a la vancomicina^{15,16} y la reciente emergencia de *S. aureus* con susceptibilidad intermedia en los Estados Unidos y casos aislados que reportan resistencia a vancomicina.¹⁹ Este hallazgo ha hecho sonar una alarma epidemiológica universal.

En las bacterias que causan infecciones de la piel y los tejidos celulares subcutáneos, también se ha observado resistencia antimicrobiana. El programa SEN-TRY, cuya finalidad es la de vigilar la resistencia bacteriana, reporta que se ha aislado a *S. aureus* en el 42% de los casos reportados en EE.UU. y Canadá. Otros patógenos comunes encontrados incluyen a: *Enterococcus spp*, Streptococo beta-hemolítico, y *Staphylococcus coagulasa negativo*.¹⁷ A pesar de que *S. pyogenes* continúa siendo muy susceptible a la penicilina, se ha incrementado la resistencia a los macrólidos. SAMR es el organismo responsable del 22% de las infecciones de la piel y los tejidos blandos (ó: IPTB's), con un incremento en la susceptibilidad menor a los macrólidos.

La creciente presencia de resistencia por bacterias grampositivas, ha ocasionado un aumento en la morbilidad y mortalidad relacionada a las infecciones causadas por estos microorganismos. Por lo tanto, son necesarios nuevos agentes antimicrobianos con actividad contra este tipo de bacterias.

Tratamientos emergentes para infecciones graves por bacterias grampositivas

La búsqueda de nuevos antimicrobianos dirigidos a patógenos grampositivos multirresistentes ha propiciado el desarrollo y la aprobación de linezolid,²⁰ un nuevo agente que ha demostrado ser eficaz en un número

importante de indicaciones. Esta revisión tiene como objetivo analizar las características de linezolid, su espectro microbiológico y la experiencia clínica disponible.

Oxazolidinonas

Las oxazolidonas son una nueva clase de antimicrobianos, a las que pertenece linezolid. Linezolid posee actividad contra un amplio grupo de bacterias gram-positivas, que incluyen a: *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes, *S. aureus* glicopéptidos-intermedios, *Enterococcus* vancomicina resistentes (EVR) y *Streptococcus pneumoniae* penicilino-resistentes; también tiene actividad contra ciertos anaerobios que incluyen a: *Clostridium perfringens*, *C. difficile*, *Peptostreptococcus spp* y *Bacteroides fragilis*.²¹

Linezolid tiene actividad contra la mayoría de los patógenos grampositivos que causan infecciones intrahospitalarias; esta actividad no disminuye con fenotipos multirresistentes. El punto de corte para determinar la susceptibilidad *in vitro* es de 2 µg/mL para *Enterococcus spp* y *S. pneumoniae* y < 4 µg/mL para *Staphylococcus spp*.²² Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI₉₀) para la mayoría de las bacterias analizadas por Noskin y cols²³ se resumen en el cuadro 1.

EXPERIENCIA CLÍNICA

En la presente revisión se analizan los ensayos clínicos comparativos de linezolid contra diversos antimicrobianos considerados "de elección" para las siguientes en-

Cuadro 1. Susceptibilidad a Linezolid *in vitro* de bacterias grampositivas.

Bacterias grampositivas	Número	CMI ₉₀ (µg/mL)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	79	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,471	4
Meticilino-susceptible	1,020	4
Meticilino-resistente	451	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	806	4
Meticilino-susceptible	365	4
Meticilino-resistente	441	4
<i>Enterococcus faecium</i>	452	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,137	4

fermedades: Infecciones de la piel y tejido celular subcutáneo no complicadas y complicadas, neumonía adquirida en la comunidad (NAC), neumonía nosocomial, infecciones por SAMR severas y un estudio a 2 dosis diferentes que compara a linezolid en infecciones por EVR (se justifica este estudio por no existir un tratamiento electivo). Por último, se analiza un estudio de uso comparativo para infecciones por bacterias grampositivas graves en donde no había ningún tratamiento disponible debido a la resistencia y/o a la historia de intolerancia al tratamiento disponible.

INFECCIÓN DE LA PIEL Y LOS TEJIDOS BLANDOS

Duvall y colaboradores²⁴ desarrollaron un estudio en pacientes con infecciones de la piel y tejido celular subcutáneo en una población de 322 personas dividida en dos grupos de tratamiento. El diagnóstico más común fue celulitis, abscesos y furunculosis. Los dos grupos tuvieron una tasa de éxito similar; para linezolid fue de 91.1% (113 de 124) y para claritromicina de 92.7% (114 de 123). La tasa de curación bacteriológica fue del 100% en ambos grupos dentro de los pacientes evaluables.

INFECCIONES COMPLICADAS DE LA PIEL Y LOS TEJIDOS BLANDOS (ICPTB's)

La eficacia de linezolid en pacientes con infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos fue determinada en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, fase III. En este estudio se compara a linezolid 600 mg cada 12 horas administrado por vía endovenosa con oxacilina IV 2 gramos cada 6 horas; en los pacientes quienes requirieron tratamiento empírico para posible coinfección con bacilos gramnegativos, se administró aztreonam de 1 a 2 g de 3 a 4 veces al día. Cuando a juicio del investigador el paciente podía recibir el tratamiento por vía oral, éste se administró con linezolid 600 mg cada 12 horas, y para el grupo de oxacilina recibió dicloxacilina 500 mg vía oral cada 6 horas. La población de estudio constó de 819 pacientes; aleatoriamente cayeron 400 en el grupo de linezolid y 419 en el grupo de oxacilina; de estos fueron clínicamente evaluables 298 y 302 pacien-

Cuadro 2. Tasa de erradicación de patógenos aislados al inicio del tratamiento.

Patógeno	Eradicación tasa (%) con:		
	Linezolid	Oxacilina-dicloxacilina	P (95% IC)
<i>S. aureus</i>	85/93 (91.4)	87/103 (84.5)	0.139 (-2.1, 16)
<i>S. pyogenes</i>	23/29 (79.3)	27/32 (84.8)	0.607 (-24.4, 14.3)
<i>S. agalactiae</i>	7/7 (100)	4/6 (66.7)	0.097 (-4.4, 71.1)

tes respectivamente, y se evaluaron microbiológicamente 143 para linezolid y 151 para oxacilina. Los resultados del estudio muestran una distribución demográfica similar en ambos grupos; las infecciones notificadas fueron celulitis, abscesos de piel y tejido celular subcutáneo erisipelas. La tasa de curación para los 819 pacientes fue: 69.8% para linezolid y 64.9% para oxacilina ($p = 0.141$; IC 1.58 a 11.25). La tasa de curación para los pacientes evaluables fue de 88.6% y 85.8% respectivamente, y la curación microbiológica fue de 88.1% y 86.1% (cuadro 2); ambos esquemas fueron bien tolerados.

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) fue evaluada mediante un ensayo clínico doble ciego, multicéntrico, aleatorio, en donde se comparó la eficacia y tolerancia de linezolid 600 mg IV dos veces al día (a juicio del investigador podía cambiarse a vía oral a la misma dosis) contra ceftriaxona 1 gramo IV dos veces al día (el cual podía cambiarse a cefpodoxima). La duración del esquema fue de 7 a 14 días: los enfermos debían tener signos y síntomas de infección respiratoria, con infiltrado neumónico en la telerradiografía de tórax y la necesidad de recibir tratamiento intrahospitalario. Se incluyeron 747 enfermos; aleatoriamente se asignaron 381 al grupo de linezolid y 366 al grupo de ceftriaxona.

La curación clínica de los sujetos evaluables en el grupo de linezolid fue de 90.8% y 88.6% para el grupo de ceftriaxona/cefepodoxima, y la curación bacteriológica fue del 89.9 y 87.1% respectivamente.²⁵

Cammarata y colaboradores reportaron en un grupo de pacientes con neumonía adquirida en la comu-

nidad complicada con bacteriemia por *S. pneumoniae*, una tasa de curación clínica significativamente más alta en los enfermos tratados con linezolid (93.3%) en comparación con quienes recibieron ceftriaxona (69.6%) $p = 0.002$.²⁶

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC) EN NIÑOS

La eficacia de linezolid en niños con NAC²⁷ se evaluó en un estudio fase II abierto en niños hospitalizados, cuyas edades fluctuaron entre 8 meses y 13 años. Se incluyeron 78 pacientes, de los cuales 66 fueron clínicamente evaluables. Se les administró linezolid 10 mg/kg; la duración del tratamiento fue de 12.2 días (media). La administración intravenosa fue de 4.8 días en promedio, y la administración oral en promedio fue de 8.4 días. La tasa de curación clínica fue de 95.3% y los 6 pacientes evaluados bacteriológicamente curaron.

NEUMONÍA NOSOCOMIAL

Staphylococcus aureus y *Staphylococcus coagulasa negativos*, junto con otras bacterias grampositivas incluyendo a *S. pneumoniae* y otros Streptococos, juegan un papel importante en la etiología de la neumonía nosocomial. La eficacia de linezolid 600 mg dos veces al día como tratamiento de neumonía nosocomial²⁸ fue evaluada comparándola con la vancomicina en un estudio multicéntrico internacional, doble ciego, aleatorio. Todos los enfermos recibieron tratamiento empírico con aztreonam para cubrir la posible participación de bacilos gramnegativos; éste se retiró al descartar en los estudios bacteriológicos de escrutinio la participación de éstos.

Un total de 203 pacientes recibieron linezolid y aztreonam y 193 recibieron vancomicina y aztreonam; las tasas de curación clínica y bacteriológica se determinaron 12 a 28 días después de haber iniciado el tratamiento. La tasa de curación clínica para los enfermos quienes recibieron linezolid fue de 66.4% (71 de 107) vs 68.1% (62 de 91) para quienes recibieron vancomicina, y las tasas de curación bacteriológica para los pacientes evaluables fue de 67.9% y 71.8% respectivamente (figura 1).

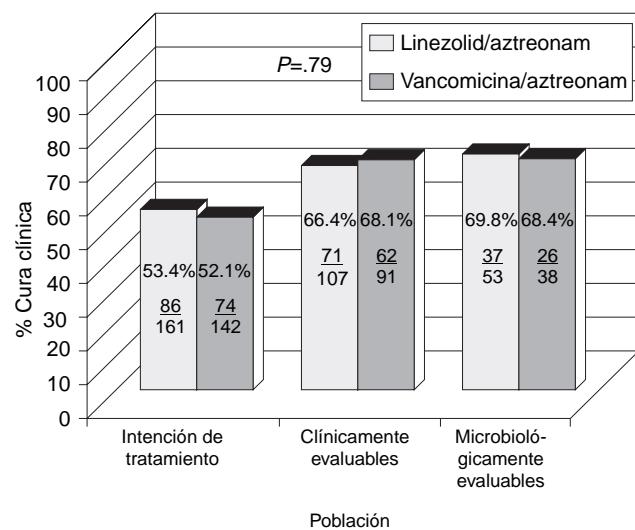


Figura 1. Tasas de curación clínica en la población del estudio al inicio del tratamiento; población clínicamente evaluable y población bacteriológicamente evaluable. La curación clínica fue definida como una resolución o mejoría de los síntomas y hallazgos radiológicos basales.

INFECCIONES POR *ENTEROCOCCUS SPP* VANCOMICINO-RESISTENTES

Pacientes con evidencias clínicas y bacteriológicas de infecciones severas por enterococo vancomicina resistente (EVR) fueron incluidos en un estudio fase III²⁹ en donde se compararon dos esquemas de tratamiento: dosis altas de linezolid (600 mg dos veces por día) contra un esquema de dosis bajas de linezolid (200 mg dos veces al día); concomitantemente se podía administrar aztreonam o gentamicina si se sospechaba coinfección con bacterias gramnegativas. Los sitios primarios más frecuentes de infección fueron: piel y tejidos blandos, vías urinarias, bacteremias e infecciones intraabdominales. *E. faecium* fue la cepa aislada más frecuentemente.

Se incluyeron 145 pacientes aleatoriamente; en el grupo de dosis altas fueron 79 pacientes y en el de dosis bajas, 66 pacientes (55 y 46 pacientes fueron evaluables clínicamente respectivamente). La tasa de curación clínica fue de 67 y 52% respectivamente ($p = .17$).

Un reporte reciente de casos de bacteremia por *E. faecium* que había sido resistente a quinupristina/dalfopristina fue erradicado por linezolid.²⁹

INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS*

METICILINO-RESISTENTE

Un estudio multicéntrico compara la eficacia de linezolid 600 mg IV dos veces al día con vancomicina 1 g IV dos veces al día, en pacientes adultos hospitalizados con infecciones debidas a *Staphylococcus spp* meticilino-resistentes.³⁰ Los sitios involucrados con mayor frecuencia fueron: pulmones (neumonía nosocomial) y la piel, y los tejidos blandos.

Los datos de eficacia clínica no mostraron diferencia estadísticamente significativa en los grupos de tratamiento. Se trató de 4 poblaciones (cuadro 3 y 4). En la población evaluable de meticilino-resistentes, la eficacia clínica en el grupo de linezolid fue del 73.2%, y en el grupo de vancomicina del 73.1%. La curación bacteriológica fue de 58.9% y 63.2% respectivamente.

No hubo diferencia en la tasa de erradicación de las especies de estafilococos entre ambos grupos de pacientes.

PROTOCOLOS DE USO COMPASIVO

Un estudio de infecciones por bacterias grampositivas multirresistentes fue conducido de octubre de 1997 a abril del 2000, en donde se enrolaron 500 enfermos.³⁰ Los sitios en donde se presentó la infección con mayor frecuencia fueron: bacteriemias ($n = 238$, 47.2%), infecciones gastrointestinales ($n = 93$, 16.4%), huesos ($n = 86$, 15.1%), y 30 casos de endocarditis. *E. faecium* se aisló en el 65.7%, y SAMR fue identificado en el 17.4%. Todos los pacientes recibieron linezolid 600 mg dos veces al día. Entre los 271 pacientes evaluados en un periodo corto, la tasa de curación o mejoría clínica fue del 91.1% y la curación bacteriológica fue del 78.8%. En los pacientes con bacteremia de *E. faecium*, la tasa de curación o mejoría clínica fue del 89.7% y en los casos de bacteremia por SAMR fue del 88.9%.

CONCLUSIONES

Las oxazolidonas son un nuevo grupo de antibióticos al cual pertenece linezolid, con buena actividad en contra de bacterias grampositivas, particularmente *Staphylo-*

Cuadro 3. En el caso de ITT, el tratamiento fue iniciado (i.e., todos los pacientes tratados); en SAMR-ITT, son pacientes ITT con infección confirmada por SAMR. a: Incluye infecciones asociadas a catéter, infecciones intraabdominales, laringotraqueobronquitis, mediastinitis, bacteremias secundarias a parotiditis, empiema, fistula lumbar, sinusitis. Un paciente con endocarditis derecha también se incluyó en esta categoría.

Diagnóstico	Población y grupo de tratamiento			
	Grupo linezolid ITT (n = 240)	SAMR-ITT (n = 117)	ITT (n = 220)	SAMR-ITT (n = 107)
Infección de piel				
Total	122 (50.8)	60 (51.3)	108 (49.1)	51 (47.7)
Con bacteriemia	8 (3.3)	8 (6.8)	5 (2.3)	3 (2.8)
Neumonía				
Total	50 (20.8)	31 (26.5)	49 (22.3)	33 (30.8)
Con bacteriemia	8 (3.3)	8 (6.8)	7 (3.2)	7 (6.5)
Infección de vías urinarias				
Total	12 (5.0)	6 (5.1)	15 (6.8)	6 (5.6)
Con bacteriemia	1 (0.4)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)
Otros a				
Total	30 (12.5)	14 (12.0)	23 (10.5)	9 (8.4)
Con bacteriemia	11 (4.6)	6 (5.1)	15 (6.8)	6 (5.6)
Bacteremia de origen desconocido	26 (10.8)	6 (5.1)	24 (10.9)	7 (6.5)

Cuadro 4. Resultados clínicos y bacteriológicos en los grupos de tratamiento de infecciones por *Staphylococcus* meticilino resistentes. Info. es el No. de pacientes o el No. con resultados/total de No. de pacientes (%), basado en el número de pacientes evaluados y excluyendo aquéllos con datos indeterminados o faltantes. Resultados posibles fueron “cura/exito”, “falla del tratamiento”, “indeterminados”, o “faltantes”. ITT es “intención de tratar” (i.e., todos los pacientes tratados); MITT es ITT microbiológico (i.e., pacientes con infección probada en cultivo con un patógeno estafilocócico); SAMR-ITT son pacientes con infección SAMR confirmada a la línea basal; SAMR evaluables son pacientes infectados con SAMR quienes alcanzaron criterio de evaluabilidad clínico y microbiológico.

Población estudiada	Grupo de linezolid (n = 240)			Grupo de vancomicina (n = 220)			P	95% IC
	Curación o mejoría	Indeterminado	Pérdida	Curación o mejoría	Indeterminado	Pérdidas		
Cura clínica								
ITT	109/192 (56.8)	27	21	93/169 (55.0)	27	24	.74	-8.5 a 12.0
MITT	75/125 (60.0)	22	10	69/117 (59.0)	19	8	.87	-11.4 a 13.4
SAMR-ITT	59/98 (60.2)	15	4	53/85 (62.4)	16	6	.77	-16.3 a 11.9
SAMR evaluable	41/56 (73.2)	0	0	38/52 (73.1)	5	3	.99	-16.6 a 16.8
Éxito microbiológico								
MITT	62/122 (50.8)	20	15	62/120 (51.7)	14	10	.90	-13.4 a 11.7
SAMR-ITT	49/99 (49.5)	14	4	47/91 (51.6)	12	4	.77	-16.3 a 12.1
SAMR evaluable	33/56 (58.9)	0	0	36/57 (63.2)	1	2	.65	-22.2 a 13.7

coccus aureus (meticilino resistente y glicopéptido-intermedio), *E. faecium* y *E. faecalis* (incluyendo EVR). En estudios controlados, linezolid fue tan eficaz como vancomicina en la erradicación de infecciones causadas por SAMR y demostró eficacia en contra de EVR, por lo que linezolid va a jugar un papel importante en el tratamiento hospitalario y ambulatorio de las infecciones por bacterias grampositivas.

- **Estudios en México realizados por el grupo de investigadores para linezolid en México:** Dr. José Luis Arredondo, Dra. Evangelina Brios, Dra. Guadalupe Castro, Dr. José Donis, Dr. Sergio Esparza, Dra. Guadalupe Fabián, Dr. Carlos Hermida, Dra. Rayo Morfin, Dr. César Rivera, Dr. Eduardo Rodríguez Noriega, Dr. Carlos Sánchez.

REFERENCIAS

1. Kirby WMM. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant *Staphylococci*. *Science* 1944;99:452-3.
2. Barber M, Rozwadowska-Dowzenko M. Infection by penicillin-resistant *Staphylococci*. *Lancet* 1948;1:641-4.
3. Jessen O, Rosendal K, Bulow V, Eriksen KR. Changing staphylococci and staphylococcal infections. A ten year study of bacterial and cases of bacteremia. *N Engl J Med* 1969;281:627-35.
4. Hand DL, Baker WA. Penicillin G of "rural" *Staphylococcus aureus*. *J Fam Pract* 1980;11:43-6.
5. Ross S, Rodriguez W, Contri G, Khan W. Staphylococcal susceptibility to penicillin G: The changing pattern among community isolates. *JAMA* 1974;229:1075-7.
6. Adcock PM, Pastor P, Medley F, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two child care centers. *J Infect Dis* 1998;280:1038-9.
7. Ball P. Therapy for pneumococcal infection at the millennium: doubts and certainties. *Am J Med* 1999;107(Suppl 1A):77S-85S.
8. Chen DK, McGeer A, De Azavedo JC, Low DE, for the Canadian Bacterial Surveillance Network. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999;341:233-9.
9. Levin BR, Antia R, Berliner E, et al. Resistance to antimicrobial chemotherapy: a prescription for research and action. *Am J Med Sci* 1998;315:87-94.
10. Doern GV, Pfaller MA, Kugler K, et al. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1998;27:764-70.
11. Jones RN, Low DE, Pfaller MA. Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant Gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33:101-12.
12. Felmingham D, Washington J. Trends in the antimicrobial susceptibility of bacterial respiratory tract pathogens: findings of the Alexander project 1992-1996. *J Chemother* 1999;11(Suppl 1):5-21.
13. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Data summary from October 1986-April 1998. Atlanta: Hospital Infections Program, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 1998.
14. Díaz-Ramos RD, Solórzano-Santos F, Padilla-Barrón G y cols. Infecciones nosocomiales. Experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Salud Pública Mex* 1999;41(Suppl 1):S12-7.
15. Tanaka M, Wada N, Kurosaka SM, Chiba M, Sato K, Hiramatsu K. *In vitro* activity of DU-6859a against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibilities to vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:552-3.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46:813-5.
17. Doern GV, Jones RN, Pfaller MA, et al. Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:65-72.
18. Saara Salmenlinna, Outi Lyytikäinen, Jaana Vuopio-Varkila. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Finland. *Emerg Infect Dis* 2002;8(6).
19. *Staphylococcus aureus* Resistant to Vancomycin-United States, 2002. *MMWR* 2002;51(26):565-567.
20. Brickner SJ. Oxazolidinone antibacterial agents. *Curr Pharm Design* 1996;2:175-194.
21. Perry CM, Jarvis B, Linezolid. A review of the use in the management of serious gram positive infections. *Drugs* 2001;61:625-61.
22. Zyvox (Linezolid) [package insert]. Kalamazoo Mich: Pharmacia & Upjohn; April 2000.
23. Noskin GA, Siddiqui F, Stosor V, et al. *In vitro* activities of Linezolid against important Gram-positive bacterial pathogens including vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2059-2062.
24. Duvall SE, Seas C, Bruss JB, et al. Comparison of Linezolid to oral clarithromycin in the treatment of uncomplicated skin infections: results from a multinational phase III trial. In: Program and abstracts of the 9th International Congress of Infectious Diseases; April 10-13, 2000; Buenos Aires. Abstract 181.
25. Cammarata SK, Bermudez M, Golin V, et al. Comparison of Linezolid versus ceftriaxone/cefepodoxime en the treatment of hospitalized community acquires pneumonia (abstract) 9th International Congress on Infectious Diseases; 200 Apr 10.13; Buenos Aires, 182.
26. Cammarata SK, Hafkin B, Todd WM, et al. Efficacy of Linezolid in community-acquired *S. pneumoniae* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(Suppl pt 2):A844.
27. Lobeck F, Anderson DC, Bruss JB. Linezolid for the treatment of pneumonia in hospitalized children: an open-label. Single-arm, multicenter study (abstract) 9th International Congress on Infectious Diseases; 200 Apr 10.13; Buenos Aires, 117.
28. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, et al. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2001;32:402-412.
29. McNeil SA, Clark NM, Chandrasekar PH, et al. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia with Linezolid after failure of therapy with Synercid (quinupristin/dalfopristin). *Clin Infect Dis* 2000;30: 403-404.
30. Stevens LD, Herr D, Lampiris H, Hunt LJ, Batts HD, Hafkin B, and the Linezolid MRSA Study Group. Linezolid versus 'vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*' infections. *CID* 2002;34:1481.
31. Birmingham MC, Zimmer GS, Hafkin B, et al. Outcomes with Linezolid from an ongoing compassionate use trial of patients with significant, resistant, gram-positive infections. In: Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 26-29, 1999; San Francisco. Abstract 1098.